

CN

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-69469

⑬ Int.Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)3月8日

C 07 D 307/28
// C 07 B 61/00

3 0 0

7822-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑮ 発明の名称 ジヒドロフラン誘導体及びその製法

⑯ 特 願 昭63-221305

⑰ 出 願 昭63(1988)9月6日

⑱ 発 明 者 佐 藤 正 大分県佐伯市野岡11772番地の281

⑲ 出 願 人 株 式 会 社 興 人 東京都港区新橋1丁目1番1号

明 細 書

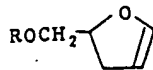
1. 発明の名称

ジヒドロフラン誘導体及びその製法

2. 特許請求の範囲

1. 式 [I]

[I]



(式中 R はベンゾイル基又はベンジル基を示す。)

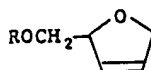
で表わされる 2, 3-ジヒドロフラン誘導体。

2. R がベンゾイル基である特許請求の範囲第

1 項記載の 2, 3-ジヒドロフラン誘導体。

3. 式 [II]

[II]



(式中 R はベンゾイル基又はベンジル基を示す。)

で表わされる 2, 5-ジヒドロフラン誘導体。

移金属錯体存在下異性化することを特徴とする式

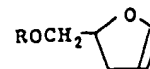
[I] (式中 R はベンゾイル基又はベンジル基を示す。) で表わされる 2, 3-ジヒドロフラン誘導体の製法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は式 [I]

[I]



(式中 R はベンゾイル基又はベンジル基を示す。)

で表される新規な 2, 3-ジヒドロフラン誘導体及びその製法に関する。該化合物は抗レトロウイルス(リンパ節症関連ウイルス又はヒト T リンパ趨向性ウイルス、HTLV III/LAV) 活性を有するダイデオキシヌクレオシドを製造する際に用いられる重要な原料化合物である。

(従来技術)

従来ダイデオキシヌクレオシドの製法としては

BEST AVAILABLE COPY

(1) デオキシヌクレオシドを出発物質とし、3'位を置換した後還元する方法(例えば、J.Org.Chem.1967,32,817, Bioorg.Khim.1983,9,52, Synth.Commun.1985,15,401等)

(2) ヌクレオシドを出発物質とし、例えば2',3'位をハロアセトキシ体とし、次いで2',3'-ダイデヒドロ-2',3'-ダイデオキシ体に変換後還元する方法(例えばChem.Pharm.Bull.1974,26,6517, J.Org.Chem.1979,44,1404, 特開昭52-27780号等)

(3) ピリミジンのトリメチルシリル化物と、2-ハロテトラヒドロフラン-2-メタノール類を縮合する方法(Khim.Geterotskl.Soedin.1982,101)

等の方法が公知である。

(発明が解決しようとする課題)

しかしながら、このような従来の製法は出発物質が高価であったり、製造工程が長く、操作が煩雑であったり、更に、収率的にも満足すべきものでなかった。

3-ジヒドロフラン誘導体の製法及び式[I]で表わされる2,3-ジヒドロフラン誘導体に関する。

本発明の製造方法における出発物質である式[II]で表される化合物は製造容易な公知化合物である。(例えばBull.Soc.Chim.Fr.1987,4111等)

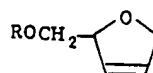
本発明の製造方法において異性化反応に用いられる遷移金属錯体としてはジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ビス(ジクロロステレン)パラジウム、ビス(ジクロロシクロヘキセン)パラジウム、ロジウムクロライド、クロロトリス(トリフェニルフォスフィン)ロジウム、カルボニルヒドライドトリス(トリフェニルフォスフィン)ロジウム、ジクロロトリス(トリフェニルフォスフィン)ルテニウム等が挙げられるが、中でもジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ビス(ジクロロシクロヘキセン)パラジウムが有利に用いられ、又、錯体の製造も容易である。(例えば、J.Amer.Chem.Soc.1938,60,882等)

本発明の製造方法において、これらの遷移金属

(課題を解決するための手段)

本発明者は、かかる欠点を克服すべく鋭意研究の結果、式[II]

[II]



(式中Rはベンゾイル基又はベンジル基を示す)で表される2,5-ジヒドロフラン誘導体を遷移金属錯体存在下に異性化すると、文献未記載の式[I]で表される2,3-ジヒドロフラン誘導体が生成すること、更に式[I]で表わされる化合物とピリミジン類とを反応させると好収率でダイデオキシピリミジンヌクレオシドが生成すること、即ち、式[I]で示される化合物が有用な中間体であることを見だし本発明を完成するに至ったものである。

即ち、本発明は式[II]で表わされる2,5-ジヒドロフラン誘導体を遷移金属錯体存在下に異性化することを特徴とする式[I]で表わされる2,

錯体の使用量は2,5-ジヒドロフラン誘導体に対して相当広い範囲にわたって用いることが出来るが、0.5~10重量%を用いるのがより好適である。

また、反応に際して前記2,5-ジヒドロフラン誘導体はそのまま溶媒を用いなくで行うこともできるが、溶媒に溶解して行うことが出来る。この際用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒が好適であり、中でもベンゼン、トルエンが特に好ましい。

反応温度は室温~130℃の広い温度範囲で行うことができるが、70~120℃でおこなうのがより好適である。温度が低いと反応が充分進行せず、高温では分解が生ずる。

反応時間は反応温度、その他の反応条件により異なるが、概ね1~24時間程度で充分である。

以上のようにして得られた反応生成物は、触媒を別回収した後、反応液を常法により分離することにより、又は、シリカゲルカラム等のクロ

マトグラフィー法により分離取得することができるが、ピリミジン類その他と反応させる場合は単結しないのでそのまま使用することができる。

(実施例)

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例 1

1, 4-アンヒドロリビトール 2, 6 g をピリジン 50 ml に溶解し、冷却下で p-トルエンスルホニルクロリド 18, 5 g を加えた。室温で 2 日間攪拌した後、氷水、クロロホルムを加え、クロロホルム層を分取した。クロロホルム層を稀塩酸、重曹溶液、水の順で洗浄した後、芒硝乾燥した。

溶媒を減圧下濃縮乾固し、残渣をエタノール溶液から結晶化することにより、2, 3, 5, -トリ-p-トルエンスルホニル-1, 4-アンヒドロリビトール 9, 4 g を得た。この物質の融点は 114 ~ 119 °C であった。

次いでこれをジメチルホルムアミド 150 ml

ゾエイト 2 g、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム 0, 1 g をベンゼン 10 ml に溶解し、80 °C で終夜攪拌した。反応終了後冷却し、溶媒を遠去後減圧下で濃縮し、残渣を分溜することにより 2, 3-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト 0, 8 g を得た。

この物質の沸点 (0, 5 mm Hg) は 93 ~ 100 °C であった。

実施例 2

2, 5-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト 2 g、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム 0, 1 g をトルエン 10 ml に溶解し、100 °C で 6 時間攪拌した。反応終了後触媒を遠去し、減圧下で濃縮後残渣をシリカゲルカラム処理(クロロホルムで展開)することにより 2, 3-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト 0, 5 g を得た。

実施例 3

2-ベンジルオキシメチル-2, 5-ジヒドロフラン 2 g、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パ

ラジウム 0, 1 g をベンゼン 10 ml に溶解し、86 °C で終夜攪拌した。以下、実施例 1 と同様に冷却、遠去、濃縮、分溜することにより 2-ベンジルオキシメチル-2, 3-ジヒドロフラン 0, 6 g を得た。

ジメチルホルムアミド 70 ml に上記化合物および NaI 5 g、Zn 末 1, 7 g を加え、170 °C で 2 時間攪拌した。反応終了後冷却し、140 ml のクロロホルムを加え、析出した沈澱を遠去後 40 °C で減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム処理(クロロホルムで展開)した後減圧下分溜することにより 2, 5-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト 3, 4 g を得た。得られた物質の沸点 (2 mm Hg) は 124 ~ 127 °C であった。

実施例 1

2, 5-ジヒドロフラン-2-メタノールベン

ラジウム 6, 1 g をベンゼン 10 ml に溶解し、86 °C で終夜攪拌した。以下、実施例 1 と同様に冷却、遠去、濃縮、分溜することにより 2-ベンジルオキシメチル-2, 3-ジヒドロフラン 0, 6 g を得た。

参考例 2

4-アミノ-2(1H)-ピリミジノン 1, 1 g とヘキサメチルジシラザン及び少量の硫酸アンモニウムとを反応させて得られた N-(トリメチルシリル)-2-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-ピリミジナミンと、2, 3-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト 2 g をジクロロエタン 50 ml に溶解し、次いで、塩化第二スズ 0, 6 ml を添加し、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後水を加え、水層の pH を 1 にし水層を分取した後、水層をカセイソーダ溶液で pH を 12 とし、クロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥後減圧下で濃縮した。残渣をエタノール/エーテル溶液から結晶化することにより 4-アミノ-1-[テトラヒドロ-5-(

ベンゾイルオキシ)メチル]-2-フラニル]-2(1H)-ビリミジノン1.9gを得た。

本化合物はシリカゲルカラム処理(CHCl₃:EtOH=20:1)することによりシス体とトランス体に分離され、塩化水素ガスを導入し塩酸塩として取得した。

これらの物質の融点は

シス 170℃(着色, Soften)

~240℃(dec.)

トランス 167℃(着色, Soften)

~239℃(dec)

得られたシス体塩酸塩0.5gをナトリウムメチラートのメタノール溶液に加え、30分同還流した。反応終了後、塩酸を加えて酸性とし、減圧下で濃縮した。残渣を少量の水に溶解し、エーテルで洗浄後苛性ソーダ水溶液を加えて中和し、減圧下で濃縮した。残渣をエタノールで抽出しエタノール/エーテル溶液から結晶化することによりシス-4-アミノ-1-[テトラヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-フラニル]-2(1H)

-ビリミジノンを得た。

(効果)

以上説明してきたように本発明により提供される化合物を使用することにより従来の方法に比べて高価な出発物質を必要とすることなく簡易な工程で容易にダイデオキシヌクレオシドを製造することができる。

Int Pat Class: C07D-405/04
Derwent Registry Numbers: 1514-S; 1701-S
?e pn=jp 2069469

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=JP 2069467
E2	1	PN=JP 2069468
E3	1	*PN=JP 2069469
E4	1	PN=JP 2069470
E5	1	PN=JP 2069471
E6	1	PN=JP 2069472
E7	1	PN=JP 2069473
E8	1	PN=JP 2069474
E9	1	PN=JP 2069475
E10	1	PN=JP 2069476
E11	1	PN=JP 2069477
E12	1	PN=JP 2069478

Enter P or PAGE for more

?ss e3

S3 1 PN="JP 2069469"
?type s3/7/1

3/7/1 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI
(c)1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008239980 WPI Acc No: 90-126981/17
XRAM Acc No: C90-055738

Dihydro-furan derivs. having anti-retrovirus activity - obt'd. by
isomerising 2,5 dihydrofuran derivs. in presence of transition metal
complex

Patent Assignee: (KOJK) KOHJIN KK
Number of Patents: 001

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week
JP 2069469	A	900308	9017 (Basic)

Priority Data (CC No Date): JP 88221305 (880906)

Abstract (Basic): JP 2069469

2,3-Dihydrofuran derivs. of formula (I) are new, where R = benzoyl
or benzyl, produced by isomerising 2,5-dihydrofuran deriv. of formula
(II) (R=benzoyl or benzyl) in the presence of transition metal complex.

USE/ADVANTAGE - (I) are important as material cpd. on prodn. of
dideoxynucleoside having anti-retrovirus (lymphadenia-related virus or
human T. lymphogenous virus, HTLV III/LAV) activity.

In an example 2,5-Dihydrofuran-2-methanolbenzoate (2g),
dichlorobis(benzonitrile) palladium (0.1g) were dissolved in benzene
(10ml), and stirred at 80 deg.C overnight. The reaction mixt. was
cooled, solvent filtered off, filtrate was concd. under reduced press.,
residue subjected to fractionation distillation to give
2,3-dihydrofuran-2-methanol-benzoate (0.8g). B.pt. 93-100 deg.C/0.5 mm
Hg. @ (4pp Dwg.No.0/0)@

Derwent Class: B03;

Int Pat Class: C07B-061/00; C07D-307/28

?logoff

16jan97 15:11:48 User031660 Session B3709.2

Sub account: E2690 085452 8849

\$16.79 0.077 Hrs File351

\$7.20 3 Type(s) in Format 7

\$7.20 3 Types
\$23.99 Estimated cost File351
 \$15.70 0.072 Hrs File350
\$15.70 Estimated cost File350
 OneSearch, 2 files, 0.150 Hrs FileOS
\$0.90 INTERNET
\$40.59 Estimated cost this search
\$40.64 Estimated total session cost 0.159 Hrs.
Logoff: level 42.12.05 B 15:11:48

Connection closed by foreign host.

E10 1 PN=JP2500198
E11 1 PN=JP2500262
E12 1 PN=JP2500263

Enter P or PAGE for more
?e pn=jp 2069476

Ref	Items	Index-term
E1	1	PN=JP 2069474
E2	1	PN=JP 2069475
E3	1	*PN=JP 2069476
E4	1	PN=JP 2069477
E5	1	PN=JP 2069478
E6	1	PN=JP 2069479
E7	1	PN=JP 2069480
E8	1	PN=JP 2069481
E9	1	PN=JP 2069482
E10	1	PN=JP 2069483
E11	1	PN=JP 2069484
E12	1	PN=JP 2069485

Enter P or PAGE for more
?ss e3

S2 1 PN="JP 2069476"
?type s2/7/1

2/7/1 (Item 1 from file: 351)
DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI
(c)1997 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008239983 WPI Acc No: 90-126984/17
XRAM Acc No: C90-055741

New furanyl pyrimidine derivs. - prepd. from dihydrofuran and
bis(trimethyl silyl oxy or amino) pyrimidine derivs.

Patent Assignee: (KOJK) KOHJIN KK

Number of Patents: 001

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week
JP 2069476	A	900308	9017 (Basic)

Priority Data (CC No Date): JP 88221306 (880906)

Abstract (Basic): JP 2069476

Pyrimidine derivs. of formula (V) are produced by treating
2,3-dihydrofuran deriv. of formula (II) prepared by isomerisation of
2,5-dihydrofuran deriv. of formula (I) by means of transition metal
complex as catalyst, with pyrimidine cpd. of formula (III) and removing
off trimethylsilyl from resultant prod. to give cpd. of formula (IV)
and further eliminating off protective gp. (R = benzoy or benzyl; X =
O or NH; R1 = H, halogen or methyl).

Pyridine derivs. (V) are produced by treating 2,3-dihydrofuran
derivs. of formula (II) with pyridine cpd. of formula (III), removing
off trimethylsilyl gp. from resultant substance to give cpd. of
formula (IV) and then eliminating protective gp. from resultant
substance.

Pyrimidine derivs. (IV) are produced by treating 2,3-dihydrofuran
deriv. (II) with pyrimidine cpd. (III) and removing off
trimethyl-silyl from resultant substance.

USE/ADVANTAGE - Pyrimidine derivs. (V) are useful in prodn. of
dideoxynucleoside having antiretrovirus (lymphadenia-related virus or
human T lymphogenous virus HTLV III/LAV) activity. @ (5pp)@

Derwent Class: B03;

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.